

THESIS

BONN

1969

REIHENVERDÜNNUNGSVERSUCHE ZUM NACHWEIS
DER ANTIBIOTIKAEMPFINDLICHKEIT VON
BACTEROIDES (EGGERTHELLA)-ARTEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von
GODEHARD BOLL
aus
TRIER

BONN 1969

REIHENVERDÜNNUNGSVERSUCHE ZUM NACHWEIS
DER ANTIBIOTIKAEMPFINDLICHKEIT VON
BACTEROIDES (EGGERTHELLA)-ARTEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

GODEHARD BOLL

aus

TRIER

BONN 1969

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Referent: Dozent Dr.med.H.WERNER
Korreferent: Professor Dr.med.H.BRANDIS

Tag der mündlichen Prüfung: 25.April 1969

gewidmet: dem Andenken meiner Großmutter

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn
(Direktor: Dr.med.H.BRANDIS)

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung.....	4
B. Material und Methodik.....	10
C. Ergebnisse.....	13
D. Besprechung.....	16
E. Zusammenfassung.....	21
Tabellen.....	23
Literaturverzeichnis.....	29

A. Einleitung

Die fakultativ pathogenen *Bacteroides* (*Eggerthella*)-Arten gehören zur Gruppe der anaeroben gramnegativen sporenlosen Stäbchen. Eine allgemein anerkannte Klassifikation dieser Bakterien gibt es nicht. Die einschlägige Literatur ist daher vielfach widerspruchsvoll und schwer deutbar. Den teilweise recht komplizierten Taxonomie- und Nomenklaturproblemen soll in dem nachfolgenden Abriß der Geschichte der Erforschung der anaeroben gramnegativen sporenlosen Stäbchen jedoch nur soweit Beachtung geschenkt werden, wie es zum Verständnis der Untersuchungen über die Antibiotikaempfindlichkeit von *Bacteroides* (*Eggerthella*)-Arten nötig ist.

Als erster züchtete SCHMORL (1891) ein anaerobes gramnegatives sporenloses Stäbchen in Reinkultur. Er nannte es *Streptothrix cuniculi* (heute: *Sphaerophorus necrophorus*). Obwohl in der Folge immer häufiger sporenlose Anaerobier isoliert wurden, wurde bis 1919 nur ein neuer Gattungsname geprägt, und zwar *Fusiformis* (HOELLING 1910). Um die sporenlosen Anaerobier von der grossen *Bacillus*-Gruppe abzugrenzen, schufen CASTELLANI u. CHALMERS (1919) die Gattung *Bacteroides*. Sie sollte alle sporenlosen, nicht fluoreszierenden, nicht farbstoffbildenden, auf den üblichen Medien wachsenden strikten Anaerobier enthalten. Unter *Bacteroides* wurden demnach ursprünglich nicht nur gramnegative sporenlose Anaerobier verstanden. Die Einengung der Gattung *Bacteroides* auf gramnegative Arten wurde erst seit EGGERTH und GAGNON (1933) sowie WEISS u. RETTGER (1937) allgemein anerkannt. 1920 sprach sich ein Committee of the Society of American Bacteriologists für die Anerkennung der beiden Gattungen *Bacteroides* und *Fusiformis* aus, wobei die ersteren zur Klasse Eubacteriales, die letzteren zur Klasse Actinomycetales gestellt wurden.

1922/23 faßte KNORR auf Vorschlag von LEHMANN alle fusiformen gramnegativen anaeroben Stäbchen in der Gattung *Fusobacterium* (mit den Arten *F. plauti-vincenti*, *F. nucleatum*, *F. polymorphum*) zusammen.

Die für lange Zeit grundlegenden Studien über die isomorphen *Bacteroides*-Arten des Menschen legten EGGERTH u. GAGNON (1933) vor. Sie isolierten aus Stuhlproben 118 Stämme, die sie vor allem nach dem Fermentationsspektrum in 18 *Bacteroides*-Arten einordneten, von denen sie 16 neu beschrieben. Diese 18 Arten wurden 1938 von PRÉVOT auf mehrere, meist von ihm auf Grund morphologischer Kriterien neu geschaffene Gattungen (*Ristella*, *Sphaerophorus* u.a.) verteilt.

Einen großen Fortschritt in Richtung einer Vereinfachung der Klassifikation. bedeutete der Vorschlag von BEERENS, CASTEL u. FIEVEZ (1962), isomorphe *Ristella*- bzw. *Bacteroides*-Arten von *Fusobacterium*- und *Sphaerophorus*-Stämmen durch ihr Verhalten gegenüber Threonin (*Ristella* bzw. *Bacteroides* negativ, *Fusobacterium* und *Sphaerophorus* positiv) abzugrenzen und die threonin-negative Gruppe nach dem Fermentationstyp, d.h. nach den bei der anaeroben Glucosevergärung gebildeten flüchtigen aliphatischen Säuren, zu differenzieren. Die beim Menschen vorherrschenden isomorphen *Bacteroides*-Keime bilden nach BEERENS et al. (1963) aus Glucose Essig- und Propionsäure und werden durch Zusatz von Rindergalle im Wachstum gefördert. Hierzu gehören nach Beerens et al. (1963) 7 der von EGGERTH u. GAGNON (1933) an Hand der Kohlenhydratspaltung differenzierten Arten. Da BEERENS et al. (1963) bei der Prüfung der Kohlenhydratspaltung bei der gleichen Kultur zum Teil wechselnde Ergebnisse erzielten, hielten sie dieses Merkmal für inkonstant und ließen die 7 nach EGGERTH u. GAGNON (1933) differenzierten Arten in einer Species (*B. convexus*) aufgehen. Diese eine, alle isomorphen, durch Rindergalle im Wachstum fördernden anaeroben gramnegativen sporenlosen Stäbchen enthaltende Species sollte zu der von BEERENS et al. (1962) neu geschaffenen Gattung *Eggerthella* gehören.

Demgegenüber grenzte REINHOLD (1964) bei 105 durch Rindergalle im Wachstum fördernden *Bacteroides*-Stämmen eine "Convexus-" und eine "Thetaiotaomicron-Gruppe" ab.

WERNER (1966) ordnete 9 der von EGGERTH u. GAGNON (1933) beschriebenen *Bacteroides*-Arten in die von BEERENS und Mitarbeitern (1962) geschaffene Gattung *Eggerthella* ein, und zwar die Species *B. thetaiotaomicron*, *B. variabilis*, *B. uniformis*, *B. vulgatus*, *B. incommunis*, *B. distasonis*, *B. tumidus*, *B. convexus* und *B. exiguus*. Im Gegensatz zu BEERENS et al. (1963) sprach WERNER (1966) sich für die Beibehaltung der von EGGERTH u. GAGNON beschriebenen Species aus. Aus seinen Untersuchungen ergaben sich hierfür drei Gründe: 1. Auch bei wiederholten Nachkontrollen war Konstanz des Fermentationsspektrums bei den einzelnen Stämmen zu beobachten. 2. Es bestanden erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen Arten in pathologischem Material einerseits und in Stuhlproben andererseits. In pathologischem Material wurde in bis zu 90% der Fälle *B. convexus* gefunden, während unter den aus Stuhlproben gezüchteten Arten *B. thetaiotaomicron* am häufigsten ist. 3. Serologische Untersuchungen zeigten eine deutlich engere Verwandtschaft zwischen den *B. convexus*-Stämmen als zwischen diesen und Stämmen anderer *Bacteroides*-Species der *Eggerthella*-Gruppe.

Als weiteres Gruppenspezifikum der 9 von ihm isolierten *Bacteroides*-Arten fand WERNER (1966/67) die Bildung einer extrazellulären Desoxyribonuclease. Die damit scharf umrissene Gattung der beim Menschen auftretenden, durch Galle geförderten, eine extrazelluläre Desoxyribonuclease bildenden gramnegativen sporenlosen anaeroben Stäbchen sollte in Anlehnung an BEERENS und Mitarbeiter (1962, 1963) *Eggerthella* genannt werden und bis zu 10 Species enthalten.

Anaerobe gramnegative sporenlose Stäbchen werden regelmäßig in der menschlichen Mund- und Darmflora gefunden. Im Dickdarm stellen sie neben den *Bifidusbakterien* den zahlenmäßig bedeutendsten Anteil der Bakterienflora dar.

Durch zahlreiche Berichte aus älterer und jüngerer Zeit ist aber auch bekannt, daß gramnegative Anaerobier in Fällen von Septikämie, Angina, postappendizitischer Peritonitis und Sepsis,

Pleuritis und Pleuraempyem, Lungenabszeß, nekrotisierender Hepatitis, Meningitis, mischinfizierten Aktinomykosen und Eiterungen im Bereich des weiblichen Genitale pathogene Eigenschaften entfalten können (Übersichten bei PRÉVOT (1955), CHRIST (1956), WERNER (1966)).

In den fünfziger Jahren wurde mehrfach eine Abnahme der Infektionen durch anaerobe gramnegative sporenlose Stäbchen konstatiert (PRÉVOT 1955, GRUMBACH 1958) und auf die zunehmende Verwendung von Antibiotika zurückgeführt. Demgegenüber sprechen jedoch die Untersuchungen von REINHOLD (1956; 1964), BEERENS u. TAHON-CASTEL (1965) sowie WERNER (1964; 1966; 1967) für die anhaltende medizinische Bedeutung dieser Keime.

Der Verlauf einer *Bacteroides*-bedingten Infektion wird, außer durch die nicht selten indizierte chirurgische Intervention, durch die Wahl des geeigneten Antibiotikums bestimmt.

Bisher galten die Tetracycline als Therapeutika der Wahl bei Infektionen mit Keimen der *Bacteroides*-*Eggerthella*-Gruppe, gefolgt von Chloramphenicol und den Makroliden Oleandomycin und Erythromycin. Entsprechend dem allmählichen Aufkommen der Antibiotika sind in den älteren Arbeiten nur einzelne oder wenige Präparate geprüft worden. Auch zeigen sich immer wieder die schon erwähnten Schwierigkeiten in der Differenzierung der einzelnen Species und deren Nomenklatur.

1947 fand FOLEY bei *B. fragilis* (ungefähr= Keime der *Eggerthella*-Gruppe) erst über 750 mcg/ml Wachstums hemmung durch Streptomycin. 1950 stellte MAZUREK bei Sammlungsstämmen von *Ristella insolita*, *R. incommunis*, *R. clostridiiformis*, *Capsularis stabilis*, *Zuberella clostridiiformis*, *Z. nova* und *Z. serpens* Hemmwerte von 0,1-0,6 mcg/ml für Chloramphenicol fest. 1951 beobach-

tete LOWELL-RANTZ ebenso wie LODENKÄMPER und STIENEN (1955; 1956) Wirksamkeit von Terramycin und Tetracyclin in vivo und in vitro gegen Bacteroides-Arten. 1954 stellten BEERENS u. GUILLAUME Penicillinresistenz bei Ristella-Arten fest. 1955/56 empfahlen FINEGOLD u. HEWITT Neomycin als Zusatz zu Selektivmedien für Bacteroides-Arten. 1958 fanden STEVENS u. HARRISON Resistenz von Bacteroides-Arten gegen Penicillin und Streptomycin und Empfindlichkeit gegen Chloramphenicol und Chlortetracyclin.

1963 untersuchten BEERENS, SCHAFFNER, GUILLAUME u. CASTEL 58 *E.convexa*-Stämme (*E.convexa* als Sammelbezeichnung der Eggerthella-Arten, siehe oben) im Blättchentest auf Rindfleisch-Leberextract-Blutagar nach dem von BEERENS, CASTEL u. MODJADEDY (1962) angegebenen Verfahren gegen 11 gebräuchliche Antibiotika in den üblichen, den erreichbaren Blutspiegeln entsprechenden Konzentrationen. Oxy-tetracyclin, Tetracyclin und Chloramphenicol waren stets, Oleandomycin bei 41, Erythromycin bei 28 Stämmen wirksam. Gegen Streptomycin, Neomycin, Kanamycin, Framycetin, Penicillin und Novobiocin waren sämtliche Stämme resistent.

FINEGOLD, MILLER u. POSNICK (1965) stellten bei *B.fragilis*-Stämmen ausnahmslos Resistenz gegen Penicillin und gewöhnlich auch gegen Polymyxin B fest und empfahlen Kanamycin und Vancomycin als Zusatz zu Selektivmedien zur Bacteroides-Züchtung. Auch HOOGEN (1965) fand bei 23 Stämmen der *B.fragilis-convexus*-Gruppe und 2 *B.thetaiotaomicron*-Stämmen Resistenz gegen Ampicillin, Benzylpenicillin, Methicillin und Cloxacillin. WERNER (1966) testete 6 *E.convexa*-Stämme, 1 *E.exigua*- und 1 *E.thetaiotaomicron*-Stamm aus pathologischem Material sowie 23 *E.thetaiotaomicron*-, 5 *E.variabilis*-, 5 *E.vulgata*-, 2 *E.tumida*-Kulturen und 1 *E.convexa*-Stamm aus Stuhlproben im Blättchentest auf ihre Empfindlichkeit gegen 29 verschiedene Antibiotika und kam dabei zu ähnlichen Ergebnissen wie BEERENS e.a. (1963). Einen Unterschied in der Antibiotikaempfindlichkeit zwischen den aus pathologischem Material und den aus Stuhlproben gezüchteten Stämmen konnte er nicht feststellen.

Im Gegensatz zu diesen Untersuchern fanden GOLDBERG u. BARNES (1963) im Plattentest mit 10-25 mcg Antibiotikum pro ml Reinforced Clostridial Agar bei Bacteroides- sive Ristella-Stämmen Hem-

mung durch Penicillin (!) und Resistenz gegen Polymyxin B und Neomycin. Diese Ergebnisse wurden im Laufe einer größeren Versuchsreihe zur Abklärung der diagnostischen Bedeutung des Antibiogramms an nahezu 100 Isolaten anaerober gramnegativer sporenloser Stäbchen gefunden. Auch KEUSCH u. O'CONNELL (1966) kamen nach einem Röhrchenverdünnungstest zu dem Ergebnis, daß Penicillin und Ampicillin sowie in geringerem Maße auch Cephalothin bei hoher Dosierung und parenteraler Applikation gegen Bacteroides-Stämme wirksam seien. Sie knüpften daran die Schlußfolgerung, daß diese Antibiotika die Tetracycline wohl von ihrem ersten Platz in der Therapie der Bacteroides-bedingten Infektionen verdrängen könnten.

Im Rahmen der eigenen Untersuchungen sollten in Reihenverdünnungsversuchen die minimalen Hemmkonzentrationen aller wichtigen, vor allem einiger neuerer Antibiotika (Ampicillin, Cephalothin) an einer repräsentativen Auswahl von Bacteroides-Stämmen der Eggerthella-Gruppe festgestellt werden. Hierzu standen nicht nur aus pathologischem Material isolierte Stämme, sondern auch intestinale (fäkale) Bacteroides-Kulturen zur Verfügung. Da in pathologischem Material die Species *B. convexus* vorherrscht, in Stuhlproben aber offenbar andere Arten (*B. thetaiotaomicron*, *B. variabilis*) dominieren (WERNER 1966; 1967), wurden insgesamt vier verschiedene Species berücksichtigt. Bei diesen Untersuchungen sollte auch geklärt werden, ob die einzelnen Species unterschiedliche Empfindlichkeit gegen Antibiotika aufweisen.

B. Material und Methodik

I. Stämme

Von den 15 getesteten Stämmen gehören 7 zur Species *Bacteroides convexus*, 4 zu *B. thetaiotaomicron*, 2 zu *B. incommunis* und je 1 Stamm zu *B. exiguus* und *B. variabilis*. Die *B. convexus*-Stämme und der *B. exiguus*-Stamm sind aus pathologischem Material (vgl. Tabelle BI), die übrigen (vgl. Tabellen C1-4) aus Stuhlproben isoliert worden (WERNER 1967).

II. Antibiotika

Die chemischen Kurzbezeichnungen, Handelsnamen, Hersteller und Chargen-Nummern der getesteten Antibiotika sind in Tabelle B II zusammengestellt.

Von dem zu testenden Antibiotikum wurde zunächst eine Stammlösung mit genau abgemessener Konzentration hergestellt, von der dann eine geometrische Verdünnungsreihe abgeleitet wurde. Die Konzentrationen dieser Verdünnungsreihe wurden in der Nähe der in vivo erreichbaren Serumkonzentrationen gehalten. Wenn der Hemmwert nicht innerhalb der gewählten Konzentrationen lag, wurden diese erhöht (oft bis an die Grenze der Wasserlöslichkeit) bzw. erniedrigt. Da die Stammlösung meist über einen Zeitraum von mehreren Tagen gebraucht wurde, mußte der Stabilität des betreffenden Antibiotikums in Lösung bei pH-Werten um 7 und Kühlschranktemperaturen erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden. Die Haltbarkeit der verschiedenen Antibiotika in Lösung schwankt in weiten Grenzen. Unter den genannten Bedingungen ist Cephalothin

zum Beispiel 24 Std., Streptomycin hingegen 3 Monate haltbar (vgl. WALTER u. HEILMEYER 1965).

III. Methodik der Reihenverdünnungsteste

In folgenden drei Nährmedien wurde die Testung der Bacteroides-Stämme aus der Eggerthella-Gruppe auf Antibiotikaempfindlichkeit durchgeführt:

a) Thioglykolat-Bouillon (Difco).

b) Thioglykolat-Bouillon mit 10% Serumzusatz. In diesem Medium ist das Wachstum der Bacteroides-Stämme wesentlich stärker als in der Thioglykolat-Bouillon ohne Serumzusatz und fast so reichlich wie in der Rosenow-Bouillon.

c) Rosenow-Bouillon (modifiziert nach BEERENS 1962; vgl. auch WERNER 1965). Dieses Medium stellt für die Bacteroides-Arten der Eggerthella-Gruppe das optimale Medium dar.

Vor der Beimpfung wurden die Nährmedien zur Erzielung anaerober Bedingungen eine halbe Stunde lang im kochenden Wasserbad erhitzt. Da die Anaerobiose etwa 3 - 4 Stunden anhält, war das Arbeitsvolumen so einzuteilen, daß der jeweilige Versuch innerhalb dieser Zeitspanne abgeschlossen werden konnte. In einem Arbeitsgang wurden in der Regel 5 Stämme auf ihre Empfindlichkeit gegen 1 Antibiotikum in 10 Verdünnungsstufen in einem der drei Medien getestet.

Nachdem die Verdünnungsreihe hergestellt war, wurden die anaeroben Kulturröhrchen mit Antibiotikaverdünnung beschickt und mit den entsprechenden Stämmen beimpft. Bei der Versuchsanordnung a) mit Thioglykolat-Bouillon ohne Serumzusatz kamen dabei auf 4,5 ml Thioglykolat-Bouillon 0,5 ml Antibiotikaverdünnung und

0,2 ml einer kurz zuvor durch Pipettieren homogenisierten, 24 Std. bei 37°C bebrüteten Thioglykolatbouillon-Kultur eines der zu testenden Stämme. Das ganze wurde durch Pipettieren gemischt, mit einem Paraffinsiegel verschlossen und sofort in den Brutschrank gestellt. Bei der Versuchsanordnung b) mit Thioglykolat-Bouillon mit 10%-Serumzusatz kamen auf 4,0 ml Thioglykolat-Medium 0,5 ml steriles Rinderserum, 0,5 ml Antibiotikaverdünnung und 0,2 ml Inoculum wie in Versuchsanordnung a). Bei der Versuchsanordnung c) war der Arbeitsgang der gleiche wie in Versuchsanordnung a) mit dem einzigen Unterschied, daß Rosenow-Bouillon an die Stelle des Thioglykolat-Mediums trat.

In allen Versuchsanordnungen wurde demnach die Antibiotikaverdünnung bei der Zugabe zu den Nährmedien im Verhältnis 1 : 10 verdünnt.

Um ausreichendes Wachstum in der Thioglykolatbouillon-Kultur, aus der das Inoculum für die Testkulturen gewonnen wurde, zu garantieren, wurde diese stets aus Vorkulturen in Rosenow-Bouillon beimpft. Der durch das Inoculum entstandene Fehler wurde vernachlässigt.

Reinheitskontrollen wurden nach je fünf Versuchen sowie in jedem Fall atypischen Wachstums eingeschaltet. Sie bestanden aus mikroskopischer Kontrolle im Grampräparat und kultureller Kontrolle auf 10%-Schafblut-Agarplatten, die aerob und anaerob in Brewer-Gefäßen mindestens drei Tage lang bebrütet wurden.

Die minimale Hemmkonzentration wurde folgendermaßen festgestellt: Die Testkulturen wurden abgelesen, wenn in den mit gleichem Inoculum beschickten Kontrollröhrchen reichliches Wachstum nachweisbar war (in der Regel nach 20 bis 36 Std.). Bei weiteren

Kontrollen nach mehreren, bis zu 14 Tagen wurde in Röhrchen mit höheren Antibiotikakonzentrationen meist ebenfalls Bakterienwachstum festgestellt. Als minimale Hemmkonzentration ist in den Tabellen C 1-4 jedoch stets der bei der ersten Ablesung ermittelte Wert eingetragen. Dieser entspricht demnach derjenigen Antibiotikakonzentration, die gerade noch wachstumshemmend wirkte, während die Kontrollröhrchen bereits reichlich bewachsen waren.

C. Ergebnisse

Die minimalen Hemmkonzentrationen der vier getesteten Tetracycline - Tetracyclin, Chlor-tetracyclin, Demethyl-chlor-tetracyclin und Roli-tetracyclin - sind in der Tabelle C 1 zusammengestellt.

Die Ergebnisse weichen in den ersten beiden Versuchsanordnungen nicht wesentlich voneinander ab. In der Versuchsanordnung a) mit Thioglykolatbouillon ohne Serumzusatz und in der Versuchsanordnung b) mit Thioglykolatbouillon mit Serumzusatz schwanken die minimalen Hemmkonzentrationen zwischen 0,1 und 1 mcg/ml (einmal 2 mcg/ml). Deutlich höhere Werte ergaben sich allerdings für alle vier Tetracycline in der Versuchsanordnung c). Die Hemmwerte in Rosenowbouillon lagen nämlich zwischen 1 und 10 mcg/ml. Eine Ausnahme bilden die Stämme B.convexus 6869/66 und B.thetaiotaomicron E2 (13), die eine erheblich verminderte Empfindlichkeit gegen die Tetracycline zeigten. Bei diesen beiden Stämmen lagen die entsprechenden Werte in den ersten beiden Versuchsanordnungen zwischen 2,5 und 30 mcg/ml und in der dritten

Versuchsanordnung zwischen 25 und 100 mcg/ml.

In der Tabelle C 2 sind die minimalen Hemmkonzentrationen von Chloramphenicol, Erythromycin, Oleandomycin und Novobiocin wiedergegeben.

Die für Chloramphenicol gefundenen minimalen Hemmkonzentrationen schwankten in der Versuchsanordnung a) zwischen 2,5 und 10 mcg/ml, in der Versuchsanordnung b) zwischen 5 und 10 mcg/ml und in der Versuchsanordnung c) zwischen 5 und 30 mcg/ml.

Die Hemmwerte des Erythromycins lagen in der Versuchsanordnung a) zwischen 2 und 5 mcg/ml und in den beiden übrigen Versuchsanordnungen zwischen 2 und 10 mcg/ml.

Die minimalen Hemmkonzentrationen des Oleandomycins betrugen in den ersten beiden Versuchsanordnungen zwischen 2 und 20 mcg/ml, während sie in der Versuchsanordnung c) erstaunlicherweise deutlich niedriger, nämlich zwischen 1 und 5 mcg/ml lagen.

Die minimalen Hemmkonzentrationen des Novobiocins lagen in der Versuchsanordnung a) zwischen 10 und 200 mcg/ml, in der Versuchsanordnung b) bei oder über 500 mcg/ml (einmal 100 und einmal 10 mcg/ml), in der Versuchsanordnung c) ausnahmslos über 500 mcg/ml.

In der Tabelle C 3 sind die minimalen Hemmkonzentrationen von Streptomycin, Framycetin, Polymyxin B und Colistin aufgeführt.

Mit Ausnahme des Polymyxin B in der Versuchsanordnung a) (Hemmwerte zwischen 100 und 500 mcg/ml) waren in allen Versuchsanordnungen 500 mcg oder mehr dieser Antibiotika zur Hemmung des Bakterienwachstums nötig.

In der Tabelle C 4 sind die mit Penicillin G, Ampicillin, Cephalothin und Cephaloridin gewonnenen Ergebnisse zusammengefaßt.

Penicillin G wirkte meist erst in Mengen von 20 mcg/ml (jeweils einmal auch in Mengen von 10 bzw. 50 mcg/ml), in den beiden übrigen Versuchsanordnungen regelmäßig bei 50 mcg/ml (einmal 100 mcg/ml). Abweichend davon lauteten die Hemmwerte für den Stamm *B.incommunis* E2(41) in Versuchsanordnung a), b) und c) 0,5, 2,5 und 1 mcg/ml.

Gegen Ampicillin war nur der Stamm E2(41) von *B.incommunis* empfindlich (minimale Hemmkonzentrationen 0,25 - 0,5 mcg/ml; vgl. Tabelle C 4). Die übrigen Stämme zeigten Wachstumshemmung erst bei 10 bis 50 mcg Ampicillin pro ml Medium.

Cephalothin und Cephaloridin waren bei den meisten Stämmen unwirksam (minimale Hemmkonzentrationen von 50 - 500 mcg/ml; vgl. Tabelle C 4). Eine Ausnahme macht auch hier wieder der Stamm E2 (41) von *B.incommunis*. Für ihn lauten die minimalen Hemmkonzentrationen in den ersten beiden Versuchsanordnungen mit Cephalothin 2,5 mcg/ml und in der Versuchsanordnung c) 5 mcg/ml; mit Cephaloridin in den Versuchsanordnungen a) und c) 1 mcg/ml und in der Versuchsanordnung b) 0,5 mcg/ml.

Mit Gentamicin wurden lediglich orientierende Vorversuche gemacht. Dabei ergaben sich in Versuchsanordnung a) und c) minimale Hemmkonzentrationen von jeweils über 500 mcg/ml bei den beiden getesteten Stämmen (*B.convexus* 3676/65 und *B.thetaiotaomicron* E2 (28)).

Unterschiede in der Antibiotikaempfindlichkeit der einzelnen Species wurden nicht festgestellt.

D. Besprechung

Für quantitative Untersuchungen über die Antibiotikaempfindlichkeit von Bakterien kommt lediglich der Röhren- oder Reihenverdünnungstest in Betracht. Die Testung anaerober Bakterien bietet dabei einige methodische Besonderheiten, die nachfolgend kurz besprochen werden sollen.

Für Bouillonkulturen von *Bacteroides* (*Eggerthella*)-Arten wird meist ein im Vergleich mit Aerobiern reichliches Inokulum benötigt. Bei Reihenverdünnungstesten sollte jedoch das zum Anwachsen der Kulturen gerade notwendige Inokulum nicht wesentlich überschritten werden. Beiden Anforderungen wurde durch die Verwendung eines gleichbleibenden Inokulums entsprochen, das aus gleichen Mengen gleich alter Kulturen bestand (vgl. Material und Methodik). Aber selbst unter diesen Bedingungen gingen die Kontrollkulturen gelegentlich nicht an, d.h. der Versuch war dann nicht auswertbar.

Die Reihenverdünnungsversuche wurden in Thioglykolatbouillon, in Thioglykolatbouillon mit 10% Serum und in Rosenowbouillon durchgeführt. Thioglykolatbouillon kann als das einfachste flüssige Medium zur Züchtung von *Bacteroides* (*Eggerthella*)-Arten gelten, während die Rinderhirn enthaltende Rosenowbouillon besonders günstige Wachstumsmöglichkeiten bietet. In diesem Medium konnte zugleich festgestellt werden, ob wesentliche Mengen des Antibiotikums an Gehirngewebe gebunden werden. Zur Ermittlung des Serumfehlers - manche Antibiotika werden an Serumeiweiße gebunden und dadurch teilweise inaktiviert - diente der Reihenverdün-

nungsversuch in Thioglykolatbouillon mit 10% Serum.

Beeinträchtigt wird die Antibiotikawirkung auch durch die Versuchsbedingungen. In diesem Zusammenhang ist z.B. die zur Züchtung von *Bacteroides* (*Eggerthella*)-Arten notwendige Anaerobiose von Interesse. Vor allem vom Streptomycin ist nämlich bekannt, daß seine Wirksamkeit unter anaeroben Bedingungen deutlich abnimmt. (Literatur bei ARAUJO u. GIBBONS, 1962). *Bacteroides* (*Eggerthella*)-Arten müssen daher sozusagen aus methodischen Gründen gegen Streptomycin resistent sein. Aktivitätsverluste erleiden auch alle weiteren Antibiotika in Abhängigkeit von Temperatur, Zeit und pH-Wert der Kulturflüssigkeit. Beim Chlortetracyclin ist z.B. unter den Versuchsbedingungen bereits nach 10 Std. mit dem Verlust von 65%, nach 24 Std. von 95% seiner Wirksamkeit zu rechnen (vgl. WALTER u. HEILMEYER, 1965). Ampicillin hat sein Wirkungsoptimum nicht beim pH-Wert des unbeimpften Mediums, sondern bei pH 5,5.

Im einzelnen erbrachte die Prüfung von 8 aus pathologischem Material und 7 aus Stuhlproben isolierten *Bacteroides* (*Eggerthella*)-Stämmen im Reihenverdünnungstest folgendes:

Bei 13 Kulturen wurden in Thioglykolatbouillon und in Thioglykolatbouillon mit 10% Serum minimale Hemmkonzentrationen von Tetracyclin, Chlortetracyclin, Demethylchlortetracyclin u. Pyrrolidino-methyl-tetracyclin ($\leq 0,25$ bis 1, maximal 2 mcg/ml) festgestellt, die eine gute bis mittlere Empfindlichkeit (WALTER u. HEILMEYER 1965) anzeigen. In Rosenowbouillon lagen die minimalen Hemmkonzentrationen deutlich höher (vgl. Tabelle C1). Bei *B. convexus* 6869/66 und *B. thetaiotaomicron* E2 (13) wirkten jedoch je

nach Versuchsanordnung erst Konzentrationen von 5 bis maximal 100 mcg Tetracyclin bzw. Tetracyclinderivat pro ml wachstumshemmend. Diese Keime sind demnach als schwach empfindlich bzw. als resistent zu betrachten. Tetracycline können daher nicht ausnahmslos als Mittel der Wahl bei Bacteroides-bedingten Infektionen gelten (vgl. dagegen BEERENS e.a. 1963; REINHOLD 1965). Zur Hemmung der beiden schwach empfindlichen Stämme sind Konzentrationen nötig, die im Serum kaum, im Liquor cerebro-spinalis praktisch nicht erreicht werden.

Die 15 Bacteroides (Eggerthella)-Stämme wurden in Thioglykolatbouillon durch 2 bis 10 mcg Chloramphenicol bzw. Erythromycin pro ml gehemmt (siehe Tabelle C 2). In Rosenowbouillon waren bei vier Stämmen Konzentrationen von 30 mcg Chloramphenicol pro ml zur Wachstumshemmung nötig (Tabelle C 2). Die tetracyclinresistenten Stämme 6869/66 und E2 (13) zeigten kein deutlich abweichendes Verhalten. Die genannten minimalen Hemmkonzentrationen sind mit einer mittleren Empfindlichkeit (nach WALTER u. HEILMEYER 1965) der Keime gleichzusetzen. Demnach ist dem Chloramphenicol bei Bacteroides-bedingten Infektionen kein höherer therapeutischer Wert beizumessen als dem Erythromycin (vgl. dagegen BEERENS et al. 1963).

In Rosenowbouillon reichten meist geringere Konzentrationen von Oleandomycin zur Wachstumshemmung aus als in Thioglykolatbouillon (vgl. Versuchsanordnungen a) und c) in Tabelle C 2). In Thioglykolatbouillon wurden 11 der 15 Stämme erst durch Oleandomycin-Konzentrationen von 10 bis 20 mcg pro ml gehemmt. Diese minimalen Hemmkonzentrationen g lten bereits als Hinweis auf Resistenz (vgl. WALTER u. HEILMEYER 1965). Die bei den übrigen vier Stämmen in Thioglykolatbouillon (2 - 5 mcg/ml) und bei allen 15

Stämmen in Rosenowbouillon ermittelten minimalen Hemmkonzentrationen (1-2-5 mcg/ml) lassen das Mittel jedoch für bestimmte Indikationen - Oleandomycin wirkt nur bei proliferierenden Keimen - noch geeignet erscheinen.

Für Novobiocin wurden bei 14 Stämmen minimale Hemmkonzentrationen von 50 bis mehr als 500 mcg pro ml gefunden (vgl. Tabelle C 2). *B.incommunis* E2 (41) wurde zwar in Thioglykolatbouillon und in Thioglykolatbouillon mit 10% Serum schon durch 10 mcg pro ml gehemmt, in Rosenowbouillon waren aber 500 mcg pro ml noch nicht wirksam (Tabelle C 2). Die geprüften Stämme sind demnach als Novobiocin-resistent zu betrachten.

Außer Streptomycin erwiesen sich in den Reihenverdünnungsversuchen noch Framycetin sowie Polymyxin B und Colistin als völlig unwirksam (vgl. Tabelle C 3). Bekanntlich sind auch die anderen Antibiotika der Neomycin-Gruppe, wie Kanamycin und Paromomycin, gegen *Bacteroides* (*Eggerthella*)-Arten wirkungslos. Die Verabreichung dieser schwer resorbierbaren Antibiotika zur Darmentkeimung (präoperativ und bei Koma hepaticum) ist daher eine fragwürdige Maßnahme; der weitaus überwiegende Anteil der bakteriellen Darmflora, das sind neben den apathogenen *Bifidobakterien* die fakultativ pathogenen *Bacteroides* (*Eggerthella*)-Arten, wird durch die Neomycin-Antibiotika nicht erfaßt.

Die minimalen Hemmkonzentrationen von Penicillin G und Ampicillin betrugen bei 14 der 15 Stämme meist 20 bis 50 mcg/ml (vgl. Tabelle C 4). Nur bei drei dieser 14 Stämme waren in Thioglykolatbouillon schon 10 mcg/ml wirksam, zur Hemmung eines Stammes waren in Thioglykolatbouillon mit 10% Serum 100 mcg/ml nötig.

Der Stamm *B.incommunis* E2 (41) erwies sich dagegen als deutlich empfindlicher: Die minimalen Hemmkonzentrationen von Penicillin G lagen bei 0,5 bis 2,5 mcg/ml, die von Ampicillin bei 0,25 bis 0,5 mcg/ml (Tabelle C 4). Dieser Stamm war auch gegenüber Cephalothin und Cephaloridin empfindlicher als die anderen geprüften Kulturen. Während nämlich bei 14 Stämmen erst Konzentrationen von 50 bis mehr als 500 mcg/ml wirksam waren, betrugen die minimalen Hemmkonzentrationen für *B.incommunis* E2 (41) 2,5 bis 5 mcg Cephalothin und 0,5 bis 1 mcg Cephaloridin pro ml.

Demnach gibt es einzelne gegen Penicillin, Ampicillin, Cephalothin und Cephaloridin empfindlichere Stämme. Die für die Hemmung der meisten *Bacteroides* (*Eggerthella*)-Stämme nötigen Penicillin-Konzentrationen können jedoch auch durch hohe Dosierung (z.B. 20 Mega IE täglich) nicht über mehrere Stunden gehalten werden. Das gleiche gilt für Ampicillin, Cephalothin und Cephaloridin. Eine Möglichkeit eröffnet sich hier allerdings noch durch Dauerinfusionen von sehr hoher Dosierung. Bei Dauerinfusionen von 100 Mega Penicillin G über 24 Std. wird eine konstante Serumkonzentration von 300 mcg/ml erreicht. Nur unter dieser Voraussetzung kann die Ansicht von KEUSCH u. O'CONNELL (1966) verstanden werden, eine parenterale Therapie mit Penicillin, Ampicillin und Cephalothin in hoher Dosierung könnte die Tetracycline als Mittel der Wahl bei *Bacteroides*-bedingten Infektionen ersetzen.

Ein allgemein gültiges Therapieschema kann, wie die vorliegenden Untersuchungen gezeigt haben, nicht aufgestellt werden. Unter 15 im Reihenverdünnungstest geprüften Stämmen wiesen ins-

gesamt 3 ein abweichendes Verhalten auf, und zwar 2 gegen Tetracyclin und Tetracyclinderivate und ein Stamm gegen Penicillin G, Ampicillin, Cephalothin und Cephaloridin. Empfindlichere oder resistenterere Arten waren dabei nicht abgrenzbar; vielmehr gehörte jeder der 3 Stämme mit abweichendem Antibiotogramm zu einer anderen biochemisch definierten *Bacteroides* (*Eggerthella*)-Art. Eine erfolgreiche antibiotische Behandlung *Bacteroides*-bedingter Infektionen muß daher vom individuellen Antibiotogramm ausgehen.

E. Zusammenfassung

Die Antibiotika Tetracyclin, Chlor-tetracyclin, Demethylchlor-tetracyclin, Roli-tetracyclin, Chloramphenicol, Erythromycin, Oleandomycin, Novobiocin, Streptomycin, Framycetin, Polymyxin B, Colistin, Penicillin G, Ampicillin, Cephalothin und Cephaloridin wurden im Röhrchenverdünnungstest auf ihre Wirksamkeit gegen 15 durch Galle im Wachstum geförderte, eine extrazelluläre Desoxyribonuclease bildende Stämme der Gattung *Bacteroides* untersucht. Von den 15 getesteten Stämmen gehörten 8 zur Species *Bacteroides convexus*, 4 zur Species *B.thetaiotaomicron*, 1 zur Species *B.variabilis* und 2 zur Species *B.incommunis*. Die 8 *B.convexus*-Stämme waren aus pathologischem Material, die übrigen 7 Stämme aus Stuhlproben isoliert worden.

Die Tetracycline waren gegen 13 Stämme sehr gut wirksam. Ein *B.convexus*- und ein *B.thetaiotaomicron*-Stamm zeigten dagegen eine deutlich geringere Tetracyclin-Empfindlichkeit. Chloramphenicol

war gegen alle Stämme gut bis mäßig wirksam. Penicillin und Ampicillin waren gegen 14 Stämme in hohen Konzentrationen (50 bzw. 20 mcg/ml), gegen den Stamm *B.incommunis* E2 (41) auch schon in niedrigen Konzentrationen (1 bzw. 0,25 mcg/ml) wirksam. Gegen Erythromycin waren 3 *B.convexus*-Stämme resistent. Gegen Oleandomycin waren 10 der 15 Stämme resistent. Cephalothin, Cephaloridin und etwas weniger Novobiocin waren gegen den Stamm *B.incommunis* E2 (41) gut wirksam. Gegen die übrigen 14 *Bacteroides*-Isolate waren diese drei Antibiotika jedoch unwirksam. Streptomycin, Framycetin, Polymyxin B und Colistin zeigten keinerlei Wirkung.

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Empfindlichkeit der einzelnen Species gegen die getesteten Antibiotika. Dagegen zeigten sich starke individuelle Unterschiede der einzelnen Stämme in der Empfindlichkeit gegen verschiedene Präparate. Das Auftreten zweier gegen die Tetracycline praktisch resistenter Stämme zeigt dies ebenso deutlich wie die vergleichsweise hohe Empfindlichkeit des Stammes *B.incommunis* E2 (41) gegen die Penicilline, die Cephalosporine und Novobiocin. Die Tetracycline können daher nicht mehr uneingeschränkt als Therapeutika der Wahl bei *Bacteroides*-bedingten Infektionen gelten. Andererseits könnte die hochdosierte Penicillintherapie bei der Bekämpfung von Infektionen mit *Bacteroides*-Keimen der *Eggerthella*-Gruppe eine gewisse Bedeutung erlangen.

Das individuell stark unterschiedliche Verhalten einzelner Stämme macht die Aufstellung fester Regeln jedoch unmöglich und zwingt dazu, in jedem Falle einer Infektion mit *Bacteroides*-(*Eggerthella*)-Keimen ein Antibiotogramm anzufertigen.

Tabelle B I

Übersicht über die aus pathologischem Material isolierten Stämme

Species	Stamm-Nr.	pathologischer Prozeß	Untersuchungsmaterial	Alter und Geschlecht des Pat.	sonstige Keime	Verlauf
B.convexus	V3202/64	otogener Hirnabszeß u. Meningitis	Liquor	63 w	in Abstrichen vom Schläfenlappenabszeß auch Proteus u. Bacterium anitratum	Exitus letalis
B.convexus	02054/65	Bauchdeckenabszeß	Punktateiter	72 m	-	langsame Ausheilung n. chirurg. Eröffnung; dabei Besiedlung des Wundgebiets mit Candida albicans u. nicht hämolyisierenden Streptokokken
B.convexus	3676/65	Pyosalpinx u. Douglasabszeß	Punktateiter	37 w	-	Heilung
B.convexus	5296/65	perforierte Appendix	Eiter	6 w	-	Exitus letalis
B.convexus	5641/65	diabetische Gangrän am re. lat. Fußrand	Abstrich	72 m	Sphaerophorus spec.	von einem 12 Tg. später entn. Abstrich wurden A. aerogenes u. Enterokokken gezüchtet
B.convexus	6879/65	Douglasabszeß nach Appendicitis	Eiter	31 m	Aerobacter aerogenes u. anaerobe grampos. Kokken	Heilung
B.convexus	6869/66	Pyovar li. Pyosalpinx	Eiter	34 w	-	Heilung
B.exiguus	3911/65	duplex	Eiter	34 w	-	Heilung

Tabelle B II

Übersicht über die getesteten Antibiotika

Chemischer Kurzname	Handelsname	Hersteller	Op.-Nr. (Charge-Nr.)
Tetracyclin	Hostacyclin	Hoechst	32
Chlor-tetracyclin-HCl	Aureomycin	Lederle	F 391
Demethyl-chlor-tetracyclin-HCl	Ledermycin	Lederle	F 625
Roli-tetracyclin (=Pyrolidino-methyl-tetracyclin)	Reverin	Hoechst	852
Chloramphenicol	Paraxin	Boehringer	P 45
Erythromycin-Glucoheptonat	Erycinum	Schering	ECAA 009 u. EKAA 318
Oleandomycin-Phosphat	Oleandocyn (=Oleandomyc. "Roehrig")	Pfizer	040
Novobiocin	Inamycin	Hoechst	20 u. 24
Streptomycin	Streptomycin	Hoechst	27
Framycetin-Sulfat (=95% Neomycin B u. 5% Neomycin C)	Framycetin	Roussel-Uclaf/ Paris	4S0695
Polymyxin B	Polymyxin B	Pfizer	P 213
Colistin (-methansulfat 12600 E/mg)	Colimycinmethansulfat	Chemie Grünenthal	4223
Penicillin-G-Natrium	Penicillin-G	Chemie Grünenthal	212
Ampicillin	Amblosin	Hoechst	6778 u. 8
Cephalothin (Na-Salz)	Cefalotin	Lilly	C 751
Cephaloridin	Kefspor	Lilly	K 446
Gentamicin	Refobacin	Schering	501889

Tabelle C 1

Empfindlichkeit von Bacteroides-Stämmen gegenüber Tetracyclinen im Reihenverdünnungstest
(minimale Hemmkonzentrationen in mcg/ml)

Species	Stamm-Nr.	Antibiotika											
		Tetracyclin			Chlor-tetracyclin			Demethyl-chlor-tetracyclin			Roli-Tetracyclin		
Versuchs-anordnungen		a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
B. convexus	V3202/64	1	0,5	2,5	0,5	0,3	5	0,2	0,2	5	0,3	0,5	5
B. "	02054/65	0,2	0,5	1	0,2	0,2	10	0,2	0,2	2,5	1	2	5
B. "	3676/65	0,2	0,5	2,5	0,2	0,2	10	0,2	0,2	2,5	1	1	5
B. "	5296/65	0,5	0,2	1	0,5	0,3	10	0,2	0,2	2,5	0,2	0,5	5
B. "	5641/65	0,2	0,5	2,5	0,2	0,2	10	0,2	0,2	2,5	0,5	1	5
B. "	6879/65	0,2	0,5	2,5	0,2	0,2	10	0,2	0,2	2,5	0,3	1	5
B. "	6869/66	10	20	50	10	5	100	5	5	25	25	30	25
B. exiguus	3911/65	0,5	0,5	2,5	0,5	0,3	5	0,2	0,2	5	0,5	1	5
B. thetaiota-omicron	E2 (9)	0,2	0,5	2,5	0,2	0,2	2,5	0,1	0,2	2,5	0,2	0,5	5
B. "	E2 (13)	5	25	50	10	5	50	5	2,5	25	25	20	25
B. "	E2 (15)	0,2	0,5	10	0,2	0,2	5	0,1	0,2	5	0,2	0,5	5
B. "	E2 (28)	1	0,5	10	0,3	0,3	5	0,2	0,3	5	0,2	0,5	5
B. variabilis	E2 (17)	0,3	0,3	5	0,2	0,2	5	0,1	0,2	10	0,2	1	5
B. incommunis	E2 (25)	0,2	1	2,5	0,2	0,5	5	0,1	0,2	2,5	0,2	1	5
B. "	E2 (41)	0,5	0,5	2,5	0,2	0,2	5	0,2	0,2	5	0,2	0,5	5

Tabelle C 2

Empfindlichkeit von Bacteroides-Stämmen gegenüber Chloramphenicol und den Makrolidantibiotika (minimale Hemmkonzentration in mcg/ml)

Stämme		Antibiotika											
Species	Stamm-Nr.	Chloramphenicol			Erythromycin			Oleandomycin			Novobiocin		
Versuchs-anordnung		a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
B. convexus	V3202/64	10	5	5									
B. "	02054/65	2,5	10	10	5	2	5	10	20	10	200	>500	>500
B. "	3676/65	2,5	10	30	2	10	10	20	20	10	100	>500	>500
B. "	5296/65	5	5	5	2	2	2	5	2	1	50	100	>500
B. "	5641/65	5	10	30	5	5	5	20	20	2	50	>500	>500
B. "	6879/65	5	10	30	2	5	2	10	20	2	50	>500	>500
B. "	6869/66	5	10	10	5	10	5	20	5	5	100	>500	>500
B. exiguus	3911/65	10	5	5	5	5	5	10	10	5	200	>500	>500
B. thetaiotaomicron	E2 (9)	5	10	10	2	5	2	2	10	2	200	>500	>500
B. "	E2 (13)	2,5	5	10	2	5	2	5	10	2	100	500	>500
B. "	E2 (15)	2,5	10	10	5	5	2	5	5	2	200	500	>500
B. "	E2 (28)	10	10	10	2	2	2	10	2	2	100	500	>500
B. variabilis	E2 (17)	10	5	30	5	5	2	10	10	5	200	>500	>500
B. incommunis	E2 (25)	2,5	10	10	2	5	2	5	5	1	100	500	>500
B. "	E2 (41)	5	5	10	2	2	2	5	2	2	10	10	>500

Tabelle C 3

Empfindlichkeit von Bacteroides-Stämmen gegenüber Streptomycin, Framycetin, Polymyxin B und Colistin
(minimale Hemmkonzentration in mcg/ml)

Stämme			Antibiotika											
Species	Stamm-Nr.	Streptomycin	Framycetin			Polymyxin B			Colistin					
Versuchsanordnung		a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a
B. convexus	V3202/64	>500	500	500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
B. "	02054/65	500	>500	500	>500	>500	>500	500	>500	>500	500	>500	>500	>500
B. "	3676/65	500	>500	>500	>500	>500	>500	500	>500	>500	500	>500	>500	>500
B. "	5296/65	500	500	500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
B. "	5641/65	500	>500	500	>500	>500	>500	500	>500	>500	500	>500	>500	>500
B. "	6879/65	500	500	500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
B. "	6869/66	>500	>500	>500	>500	>500	>500	500	>500	>500	500	>500	>500	>500
B. exiguus	3911/65	500	500	500	>500	>500	>500	500	>500	>500	500	>500	>500	>500
B. thetaiota-	E2 (9)	500	>500	500	>500	>500	>500	500	>500	>500	500	>500	>500	>500
omicon		500	>500	500	>500	>500	>500	200	200	500	500	>500	>500	>500
B. "	E2 (13)	200	500	500	>500	>500	>500	200	>500	500	500	>500	>500	>500
B. "	E2 (15)	500	>500	500	>500	>500	>500	100	500	500	500	>500	>500	>500
B. "	E2 (28)	>500	>500	>500	>500	>500	>500	500	>500	>500	500	>500	>500	>500
B. variabilis	E2 (17)	500	>500	500	>500	>500	>500	200	500	500	500	>500	>500	>500
B. incommunis	E2 (25)	500	>500	500	500	>500	>500	200	500	500	500	>500	>500	>500
B. "	E2 (41)	>500	>500	>500	>500	>500	>500	200	>500	>500	500	>500	>500	>500

Tabelle C 4

Empfindlichkeit von Bacteroides-Stämmen gegenüber Penicillin G, Ampicillin, Cephalothin und Cephaloridin
(minimale Hemmkonzentrationen in mcg/ml)

Stämme		Antibiotika											
Species	Stamm-Nr.	Penicillin-G			Ampicillin			Cephalothin			Cephaloridin		
Versuchsanordnung		a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
B. convexus	V3202/64	20	50	50	20	10	50	200	200	500	200	200	500
B. "	02054/65	20	50	50	20	20	50	100	50	200	50	50	200
B. "	3676/65	10	50	50	25	10	20	50	50	200	50	50	100
B. "	5296/65	20	50	50	20	20	50	200	500	500	100	50	500
B. "	5641/65	20	50	50	20	20	50	200	200	500	100	50	200
B. "	6879/65	20	50	50	20	20	50	100	50	200	50	50	500
B. "	6869/66	20	50	50	20	20	20	200	100	500	100	100	200
B. exiguus	3911/65	20	50	50	10	10	20	200	100	500	50	200	200
B. thetaiota- omicron	E2 (9)	50	100	50	20	20	10	200	500	500	50	200	200
B. "	E2 (13)	20	50	50	20	20	50	50	500	100	100	200	200
B. "	E2 (15)	20	50	50	20	20	50	200	500	500	100	500	200
B. "	E2 (28)	20	50	50	20	20	50	100	500	500	100	200	500
B. variabilis	E2 (17)	20	50	50	20	20	50	100	500	500	50	500	200
B. incommunis	E2 (25)	20	50	50	20	20	50	50	500	500	50	500	200
B. "	E2 (41)	0,5	2,5	1	0,25	0,25	0,5	2,5	2,5	5	1	0,5	1

Literaturverzeichnis

- ARAUJO, W.C. de u. GIBBONS, R.J.: Ineffectiveness of streptomycin as a selective agent in the cultivation of oral fusobacteria. *J.Bact.* 84, 593 (1962)
- BEERENS, H. u. GUILLAUME, J.: Technique de détermination de la sensibilité des bactéries anaérobies aux antibiotiques par la méthode des disques. *Ann.Inst.Pasteur* 86, 781 (1954).
- BEERENS, H., CASTEL, N.N. u. FIEVEZ, L.: Classification des Bacteroidaceae. Abstracts VIIIth International Congress for Microbiology, Montreal 1962, p.120.
- BEERENS, H., CASTEL, N.N. u. MODJADEY, A.: Recherches sur la détermination de la sensibilité des bactéries anaérobies non sporulées à onze antibiotiques par la méthode des disques. Résultats obtenus avec 180 souches. *Ann.Inst.Pasteur Lille* 13, 106 (1962).
- BEERENS, H., SCHAFFNER, Y., GUILLAUME, J. u. CASTEL, N.N.: Les bacilles anaérobies non sporulés à Gram négatif favorisés par labile. Leur appartenance au genre *Eggerthella* (nov.gen.). *Ann.Inst.Pasteur Lille* 14, 5 (1963).
- BEERENS, H. u. TAHON-CASTEL, N.M.: Infections Humaines à Bactéries Anaérobies non Toxigènes. Presses Académiques Européennes, Brüssel 1965.
- CASTELLANI, A. u. CHALMERS, A.: Manual of Tropical Medicine. W.Wood & Co., New York, 3. Auflage 1919.
- CHRIST, P.: Über Erkrankungen durch anaerobe nicht sporenbildende Bakterien. *Dtsch.Arch.klin.Med.* 203, 186 (1956).
- COMMITTEE OF SOCIETY OF AMERICAN BACTERIOLOGISTS: The families and genera of the bacteria. *J.Bact.* 5, 191 (1920).

- EGGERTH, A.N. u. GAGNON, E.N.: The Bacteroides of human feces. J.Bact. 25, 389 (1933).
- FINEGOLD, S.E. u. HEWITT, V.L.: Antibiotic sensitivity pattern of Bacteroides species. Antibiotics Annual 794 (1955/56).
- FINEGOLD, S.E., MILLER, A.B. u. POSNICK, D.J.: Further studies on selective media for Bacteroides and other anaerobes. Ernährungsforschung 10, 517 (1965).
- FOLEY, G.E.: In vitro resistance of the genus Bacteroides to streptomycin. Science (Baltimore) 106, 423 (1947).
- GOLDBERG, H.S. u. BARNES, E.M.: Antibiotograms as an aid in identifying gram-negative anaerobic rode. Abstracts of the 3rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington 1963, p.54.
- GRUMBACH, A.: Die Ristellosen, Ramibakteriosen, Vibriosen, Sphaerophorosen und Corynebakteriosen. In "Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger", herausgegeben von A.GRUMBACH u. W.KIKUTH. Band II, p.1073, Thieme Verlag, Stuttgart 1958.
- HOELLING, A.: Die Kernverhältnisse von Fusiformis termitidis. Arch.Protistenkunde 19, 239 (1910).
- HOOGEN, J.L.: Resistance of some strains of Bacteroides to ampicillin, methicillin and cloxacillin. Antonie v.Leeuwenhoek, 31, 383-385 (1965).
- KEUSCH, G.T. u. O'CONNELL, C.J. The susceptibility of Bacteroides to the penicillins and cephalothin. Amer.J.Med.Sci. 251, 428-432 (1966).
- LODENKÄMPER, H. u. STIENEN, G.: Importance and therapy of anaerobic infections. Antibiotic.Med. 1, 653 (1955).
- LODENKÄMPER, H. u. STIENEN, G.: Zur Therapie anaerober Infektionen. Dtsch.med.Wschr. 81, 1226 (1956).
- LOWELL-RANTZ, A.: Bacteroides endocarditis. Report of a case successfully treated with terramycin. J.Amer.Med.Ass. 147, 124 (1951).

- MAZUREK, C.: Étude de l'action in vitro de la chloromycétin sur les bactéries anaérobies. Ann.Inst.Pasteur 79, 905 (1950).
- PRÉVOT, A.R.: Études de systématique bactériennes III. Invalidité du genre *Bacteroides* Castellani et Chalmers. Démembrement et reclassification. Ann.Inst.Pasteur 60, 285 (1938).
- PRÉVOT, A.R.: Biologie des Maladies Dues aux Anaérobies. Monographie Flammarion, Paris 1955.
- REINHOLD, L.: Ein weitere Beitrag zur Pathogenität anaerober, gram-negativer, nicht sporenbildender Stäbchen sowie Ergebnisse von Resistenzbestimmungen. Zschr.ges.inn.Med.11, 270 (1956).
- REINHOLD, L.: Stoffwechselleistungen bei Stämmen des Genus *Bacteroides*. Zbl.Bakt.I Orig.193, 491 (1964).
- REINHOLD, L.: Resistenzprüfungen an Stämmen des Genus *Bacteroides* u. *Sphärophorus* im Agardiffusionstest. Zschr.ges.Hyg.11, 711-716 (1965) DDR.
- SCHMORL: Über ein pathogenes Fadenbakterium, *Streptothrix cuniculi*. Dtsch.Zschr.Tiermed. 1891; ref.Zbl.Bakt.I Orig.11, 66 (1892).
- STEVENS, W.C. u. HARRISON, A.P.: In vitro antibiotic sensitivities of *Bacteroides* and similar forms. Antibiotics and Chemotherapy 8, 192 (1958)
- WALTER, A.M. u. HEILMEYER, L.: Antibiotika-Fibel, 2.Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965.
- WEISS, J.E. u. RETTGER, L.F.: The gramnegative *Bacteroides* of the intestine. J.Bact.33, 423 (1937).
- WERNER, H.: Otogener Hirnabszeß und Meningitis durch *Eggerthella convexa*. Zbl.Bakt.I Orig.194, 203-211 (1964).
- WERNER, H.: Zum gegenwärtigen Stand der Diagnostik der gramnegativen anaeroben sporenlösen Stäbchen. Zbl.Bakt.I Ref.197, 137 (1965).
- WERNER, H.: Untersuchungen über die gramnegativen anaeroben sporenlösen Stäbchenbakterien des Menschen. Habilitationsschrift, Bonn, 1966.

WERNER, H.: Eggerthella-Arten aus pathologischem Material und aus Stuhlproben. Arch.Hyg. 151, 492-508 (1967).

Herrn Professor Dr. Brandis danke ich für die Möglichkeit zur Durchführung der experimentellen Untersuchungen und die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dozent Dr. Werner danke ich für die Überlassung des Themas und Beratung bei der Durchführung der Untersuchungen und der Abfassung des Manuskripts.

Lebenslauf

Am 25. Mai 1941 wurde ich in Osnabrück als Sohn des Drehers Franz Boll und seiner Frau Anni, geb. Boxel, geboren. Ich bin wie meine Eltern römisch-katholisch.

Bald nach meiner Geburt übernahmen meine Eltern in Trier ein Reformhaus. Dort kamen auch meine drei Brüder zur Welt. Nach dem Besuch der Volksschule und des humanistischen Gymnasiums zu Trier bestand ich im Februar 1961 das Abitur. Daran anschließend leistete ich 18 Monate Wehrdienst ab. Ich verließ die Bundeswehr am 30. September 1962 als Fähnrich der Sanitätstruppe.

Im Wintersemester 1962/63 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität Bonn. Am 28. Oktober 1963 bestand ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 20. Oktober 1965 die Ärztliche Vorprüfung jeweils mit der Gesamtnote gut. Das Staatsexamen habe ich am 14. Februar 1969 in Bonn bestanden.

